

Universita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: BBI



Mgr. PETR SOUKAL

**Přenos genetické informace mezi parazitem
a jeho hostitelem**

Transfer of genetic information between
parasite and its host

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. VLADIMÍR HAMPL, Ph. D.

2011

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli Mgr. Vladimíru Hamplovi, Ph. D. za připomínky a konzultace, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout. Bc. Lukáši Novákovi za objevy zajímavých a podnětných článků. Prof. RNDr. Juliu Lukešovi, CSc. za cenné připomínky a poskytnutí článku o *T. cruzi*, který ještě nebyl publikován. Mé díky patří také RNDr. Ivanu Čepičkovi, Ph.D., Ing. Lucii Strmiskové, Mgr. Jitce Hlavačkové a zejména Pavle Hanouskové za cenné připomínky a korektury chyb gramatických, stylistických i typografických.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze léta Páně 2011 dne 19. srpna

PETR SOUKAL v. r.

Abstrakt: Horizontální genový transfer (HGT) je považován za vzácnou evoluční událost. Může probíhat mezi nepříbuznými organismy, které koexistují v intimním symbiotickém vztahu. Takový vztah mají někteří paraziti se svým hostitelem. HGT mezi eukaryotickým parazitem a jeho hostitelem byl identifikován u některých holoparazitických i hemiparazitických rostlin, nejvýznamnějších protozoárních parazitů člověka, hmyzomerek, lidských krevniček, parazitoidů a octomilek.

Klíčová slova: laterální genový transfer, horizontální genový transfer, parazit, hostitel.

Abstract: Horizontal gene transfer (HGT) is considered a rare evolutionary event. It can take place between unrelated organisms that coexist in an intimate symbiotic relationship. Such relationship have some parasites with its host. HGT between eukaryotic parasite and its host was identified in some holoparasitic and hemiparasitic plants, the most important human protozoan parasites, microsporidias, human blood-flukes, parasitoids and fruit flies.

Keywords: lateral gene transfer, horizontal gene transfer, parasite, host.

"We be of one blood, ye and I,"
said Mowgli.

RUDYARD KIPLING, *The Jungle Book and The Second Jungle Book*, 1906.

„Jsme jedné krve, Ty i já,“
řekl Mauglí.

Kniha džunglí, v překladu ALOYSE a HANY SKOUMALOVÝCH, 1968.

Obsah

Úvod	1
1 Rostliny	4
1.1 <i>Rafflesia</i>	4
1.2 <i>Cuscuta</i>	5
1.3 <i>Striga</i>	5
1.4 <i>Orobancha</i> a <i>Phelipanche</i>	6
1.5 <i>Plantago</i>	7
2 Jednobuněčná eukaryota	9
2.1 <i>Plasmodium</i>	9
2.2 <i>Trypanosoma cruzi</i>	10
2.2.1 Kinetoplastidová DNA minikroužků	11
2.2.2 Chagasin	11
2.3 <i>Trypanosoma brucei</i>	11
2.4 <i>Encephalitozoon</i>	14
3 Helminti	16
3.1 <i>Schistosoma</i>	16
3.1.1 Myší retrovirové sekvence	17
3.1.2 Albumin	17
3.1.3 Hlavní histokompatibilní komplex	17
3.1.4 CRIT	20

4 Členovci	22
4.1 <i>Proctolaelaps</i>	22
4.2 <i>Ascogaster</i>	23
Závěr	24
Literatura	26

Úvod

S lehkou nadsázkou můžeme říci, že paraziti tvoří přibližně polovinu druhů organismů na planetě Zemi, protože téměř každý organismus má svého (specifického) parazita. Cizopasníci jsou opravdu velmi úspěšnou ekologickou skupinou, kterou je velmi obtížné jednoznačně vymezit [1]. Abychom se mohli zabývat parazity, je třeba si nejdříve definovat parazitismus, alespoň pro potřeby této práce.

Parazitismus je ekologický vztah – soužití dvou jedinců (obvykle) různých druhů organismů – z nichž jeden (parazit) zvyšuje kvalitu svého života¹ na úkor kvality života druhého (hostitele). Na jednoho parazita připadá několik málo hostitelů, které parazit obvykle nezabíjí. Jde-li o obligátní parazity, pak zvýšením kvality života je míněno jejich přežití (bez hostitele by nepřežili). Pro hostitele parazitoidů² znamená snížení kvality života smrt, protože larvy parazitoidů vyžírají hostitele zevnitř po celý svůj larvální vývoj a životně důležité orgány si nechávají na konec [1, 2].

Míra přizpůsobení parazitů hostitelům závisí na jejich vzájemném vztahu a jeho délce. Jiná je u fakultativních ektoparazitů, např. komárů, a jiná u obligátních endoparazitů, kteří jsou navíc často vysoce hostitelsky specifictí. Mezi příklady přizpůsobení parazitů hostiteli patří modifikace původních metabolických drah, které umožňují získávání živin z hostitele, a mechanismy, které napomáhají překonat přirozenou ochranu hostitele – imunitní systém aj. Takové vlastnosti mohou vznikat v procesech, které se sestávají z dlouhých posloupností nepatrných změn (bodových mutací). Existují ale i mechanismy, které umožňují získání těchto vlastností

¹Odpovídajícím biologickým termínem je fitness.

²Parazitoid je zvláštní typ (většinou hmyzího) parazita, který svého hostitele (obvykle larvu jiného druhu hmyzu, ale i jiného parazitoida), jehož potřebuje k započetí svého vývojového cyklu, obvykle zabíjí. Mezi parazitoidy patří zejména blanokřídlí (*Hymenoptera*).

velmi rychle. Takovým mechanismem je tzv. laterální, či *horizontální genový transfer* (LGT, HGT).

Známe dva typy přenosu genetické informace mezi organismy. Prvním z nich je přenos vertikální, tj. z rodičů na jejich potomky. Vertikální přenos genů je podstatou fylogeneze organismů, kterou se pokoušíme rekonstruovat³. Všechny ostatní cesty přenosu genetické informace mezi dvěma individui pak shrnujeme do HGT, při němž genetická informace přechází z jednoho genomu do jiného, nepříbuzného genomu, kde může být stabilně udržována.

Díky analýzám kompletních genomů organismů existuje stále více důkazů, že HGT je velmi důležitým mechanismem evoluce genomu jako takového a to zejména u prokaryot [3]. HGT může být obzvláště důležitý pro vývoj a úspěšnost parazitického způsobu života, protože se jím mohou předávat faktory ovlivňující infekčnost a mnoho z těchto faktorů pravděpodobně poskytuje okamžité selekční výhody.

U bakterií známe mnoho příkladů získání přizpůsobení pomocí HGT mezi různými (navzájem jen vzdáleně příbuznými) patogenními druhy. Například tzv. ostrovy patogenity⁴ jsou nalézány v genomech mnoha, často jen vzdáleně příbuzných, bakteriálních patogenů, přičemž bakterie, které jsou těmto bakteriálním patogenům příbuznější a ostrovy patogenity postrádají, jsou nepatogenní [4].

HGT probíhající mezi bakteriemi je velmi podrobně studován a jsou také známy mechanismy, které jej umožňují [3]. K těmto mechanismům patří transformace – příjem DNA z okolního prostředí, konjugace – výměna DNA elementů (plasmidů, transpozonů) mezi bakteriemi, ale také mezi bakteriemi a rostlinami, nebo bakteriemi a kvasinkami pomocí speciálních struktur, tzv. pilusů (trubiček s háčky) a transdukce – výměna DNA pomocí virů (bakteriofágů), kteří ji mezi jednotlivými jedinci přenášejí a jsou schopní se zabudovat do DNA bakterie ve formě tzv. proviru [5]. K nejznámějším příkladům HGT mezi bakteriemi patří bezpochyby šíření rezistence, ba i multirezistence⁵ vůči antibiotikům.

HGT mezi prokaryoty a eukaryoty není tak dobře charakterizován. Velká část HGT přenesených nukleotidových sekvencí, které byly řádně zdokumentovány, zahrnují geny odvozené od mitochondrie, nebo chloroplastu – organel endosymbiotického

³Dříve byla příbuznost určována strukturálními a ultrastrukturálními morfologickými znaky, dnes se k nim přidávají i znaky molekulárně-genetické.

⁴Ostrovy patogenity jsou úseky genomu obsahující geny důležité právě pro parazitický způsob života uvnitř eukaryotického organismu.

⁵Např. neblaze proslulý MRSA – *methicilin-resistant Staphylococcus aureus* nebo *multi-drug resistant Staphylococcus aureus*, který je častý zejména v nemocnicích [6].

původu⁶ [7]. Je možné, že značná část HGT mezi bakteriemi a eukaryoty probíhá prostřednictvím fagocytózy [8]. Takový přenos je velmi nepravděpodobný u „vyšších“ eukaryot, jakými jsou například živočichové a rostliny, protože u nich došlo k fyzickému oddělení gametofytu a sporofytu, tj. k oddělení germinální (zárodečné) a somatické linie; jejich gametofyty postrádají schopnost aktivní fagocytózy, čímž značně snižují pravděpodobnost přenesení jakýchkoliv cizorodých genů mezi své potomky. Nicméně mnoho jednobuněčných eukaryot je žravými dravci bakterií a vytváří tak příležitosti pro časté využívání a občasné údržby bakteriální genetické informace ve svých tělích a posléze i genomech. Většina parazitických prvoků se navíc dělí o své niky s mnoha bakteriálními parazity i mutualisty a získání genů z prokaryotických sousedů může případně přispět k přirozenému přizpůsobování se u těchto prvoků.

Jednou z okolností, která umožňuje HGT, je velmi těsné soužití dárce a příjemce genetické informace. K takovému těsnému soužití může docházet právě mezi cizopasníkem a jeho hostitelem, nebo parazity, kteří sdílejí stejného hostitele, ale také mezi mutualisty.

Příklady HGT mezi parazity jsou fytopatogenní hlístice. Hlístice převzaly od bakterií, hub a zástupců skupiny **Oomycetes** nejrozumnější enzymy rozrušující buněčné stěny (celulázu⁷, polygalakturonázu, arabinázu a xylázu) a možná tak získaly schopnost cizopasit v rostlinách [9, 10]. Dalším podobným příkladem je HGT *N*-acetylneuraminát lyázy z lidské patogenní bakterie *Haemophilus influenzae* do genomu bičenky poševní (*Trichomonas vaginalis*), která způsobuje urogenitální trichomonitidu převážně u žen [11].

Velmi zajímavým vztahem mezi donorem a akceptorem HGT je vztah hostitele a jeho parazita. Ale může parazit ukrást geny svému hostiteli a zneužít je proti němu? Nebo mu dokonce nějaké vnutit? Tato práce hledá alespoň částečné odpovědi na položené otázky.

Protože práce zabývající se HGT mezi hostitelem a jeho parazitem jsou často nezávislé jedna na druhé a zabývají se nejrozumnějšími skupinami organismů, je i tato práce roztržena do několika nezávislých kapitol, které se zabývají rostlinami, jednobuněčnými parazity, helminty a členovci.

⁶HGT mezi endosymbiotickými organelami a jádrem nazýváme endosymbiotickým. HGT mezi různými (nepříbuznými) jedinci pak anomálním.

⁷Tato celuláza má kromě příbuzné bakteriálního původu další příbuzné u brouků druhů *Apriona germari* a *Psacotha hilaris*.

HGT mezi rostlinami je relativně častým jevem. Většina popsaných případů zahrnuje HGT mitochondriálních sekvencí. Nejaktivnějším akceptorem mitochondriálních sekvencí je *Amborella trichopoda* – jedna z nejprimitivnějších krytosemenných rostlin žijící pouze v Nové Kaledonii. Tato rostlina získala 20 ze svých 31 mitochondriálních genů HGT většinou z jiných krytosemenných rostlin, ale některé i z epifytních mechů. Velká část HGT získaných genů je intaktních¹, což naznačuje nedávný HGT a nebo důležitost funkce takového genu. Mitochondriální genom této rostliny je tedy relativně nejvíce pozměněn HGT – více než genomy všech doposud zkoumaných eukaryot a možná i prokaryot [12].

1.1 *Rafflesia*

Raflésie (*Rafflesia*) je rostlina s největším květem, který přesahuje jeden metr v průměru, váží až 7 kg a voní jako rozkládající se zdechlina. To vše proto, aby přilákala opylovače – mouchy rodů *Lucilia* a *Chrysomia*. Tento holoparazit², žijící v pralesích jihovýchodní Asie, cizopasí na liánovité révě rodu *Tetrastigma* (čeleď *Vitaceae*). Současné molekulární studie zařadily raflésii na základě fylogeneze mitochondriálního genu *matR* a několika jaderných genů³ do řádu *Malpighiales*. Při

¹Intaktní geny jsou takové geny, které jsou neporušené, a není vyloučeno, že jsou přepisovány a překládány do funkčních produktů.

²Holoparazit je obvykle nezelená rostlina, která není schopna fotosyntézy a musí proto přijímat nejen anorganické, ale i organické látky z hostitelské rostliny. Druhým typem rostlinného parazita je hemiparazit – zelená rostlina, která z hostitele vysává pouze látky anorganické. Oba typy parazitů k tomuto sání používají haustorií neboli ssajidel. Haustoria se napojují vytvořením plasmodesmat na cévní svazky hostitelských rostlin a vysávají z hostitele živiny. Touto cestou se může do parazita dostat i mRNA [13].

³Těmito geny jsou ribosomální podjednotka 18S a gen pro fytochrom C.

studiu jiného mitochondriálního genu, *nad1B-C*, se ukázalo, že raflésie je nápadně blízce příbuzná svým hostitelům. Tato skutečnost ukazuje na možný HGT z mitochondrie révy (*Tetrastigma*) do mitochondriálního genomu raflésie [14].

HGT *nad1B-C* byl popsán také z některých zástupců skupiny asteridů⁴ na asijské neparazitické liánovce rodu *Gnetum* a v tomto případě proběhl pravděpodobně před 2–5 milióny let [15].

1.2 *Cuscuta*

Kokotice (*Cuscuta*) je jedním z nejrozšířenějších holoparazitů. Mezi druhem *Cuscuta pentagona* a jeho hostiteli byl pozorován přesun nejméně 27 mRNA [16].

Je známo, že kokotice přenáší mezi svými hostiteli některé viry [17]. U kokotice druhu *Cuscuta odorata* byl prokázán dokonce přenos bakterií rodu *Phytoplasma*. Tyto bakterie jsou specializovanými intracelulárními parazity rostlin, kteří jsou obvykle přenášeni hmyzími vektory, z nichž nejúspěšnějšími jsou fytofágní ploštice (*Heteroptera*). Fytoplasmy nemají buněčnou stěnu a žijí ve floému svých hostitelů. Rozměry jejich buňky, kolem 1 μm , jsou příliš velké na to, aby mohly projít plasmodesmatem. Přesto byly pozorovány v lýku *C. odorata* a je tedy možné, že fytoplasmy jsou obdařeny mechanismem, který jim umožňuje prosoukat se skrz plasmodesmata do tohoto holoparazita [18, 19].

Byl zaznamenán také přesun siRNA (*small interfering RNA*) z hostitele do parazita v případě rodů *Cuscuta* a *Triphysaria*. Protože RNA může u rostlin sloužit také jako mobilní regulační signál (ovlivňuje genovou expresi), je zkoumána možnost využití těchto vlastností v boji proti parazitickým rostlinám [20, 21, 22]. Mechanismu RNA interference se již využívá v boji proti některým fytopatogenům – virům, bakteriím, hlísticím a hmyzu [23, 24, 25, 26].

1.3 *Striga*

Striga hermonthica (*Orobanchaceae*) je kořenovým parazitem trav (*Poaceae*), např. velmi důležitých zemědělských plodin čiroku (*Sorghum bicolor*) a rýže (*Oryza sativa*). Tento parazit infikuje pouze jednoděložné rostliny, a protože je sám rostlinou dvouděložnou, je snadné u něj odhalit jaderné geny, které by mohl získat HGT ze svých hostitelů. A skutečně, jeden takový gen, který nese označení *ShContig9483*

⁴Monofyletická skupina zahrnující několik řádů vyšších dvouděložných rostlin – **Rosopsida**.

a kóduje protein neznámé funkce, byl v genomu tohoto parazita objeven. Nejbližší příbuzný *ShContig9483* se exprimuje v čiroku a s výjimkou dvou druhů rodu *Striga* se nevyskytuje u žádných zástupců dvouděložných, dokonce ani u sesterského rodu *Orobanche*. HGT genu *ShContig9483* proběhl pravděpodobně relativně nedávno – po oddělení rodů *Striga* a *Orobanche*, ale ještě před speciací druhů *S. hermonthica* a *S. gesnerioides* [13].

1.4 *Orobanche* a *Phelipanche*

Zárazy (*Orobanche*) jsou jednoleté až vytrvalé nezelené parazitické byliny, které dosahují výšky 10–60 cm. Jsou často specifickými parazity určitých druhů rostlin.

Mordovky (*Phelipanche*) jsou vytrvalé nezelené parazitické byliny kvetoucí obvykle modře. Parazitují např. na pelyňku ladním (*Artemisia campestris*). Tyto dva blízce příbuzné rody nefotosyntetizujících holoparazitů patří do čeledi *Orobanchaceae*.

Plastidové sekvence jsou nejčastěji využívanými sekvencemi ve fylogenetických analýzách kvetoucích rostlin, protože se u nich předpokládá nízký stupeň rekombinací, přenos jen z jednoho rodiče a existence jediné kopie v plastidovém genomu. Tyto předpoklady mohou být narušeny intracelulárním genovým transferem mezi plastidem a jádrem, či plastidem a mitochondrií. Jiným narušením těchto předpokladů může být i HGT mezi plastidem dárce a příjemcem, tj. sekvence z plastidu jedné rostliny se zabudují do libovolného genomu druhé rostliny – ať už jaderného, mitochondriálního či plastidového.

Jedním případem HGT plastidové sekvence je přenos oblasti genomu obsahující v těsném sousedství tři geny (*trnL-F*, *rps2* a *rbc-L*) ze zárazy na mordovku. Některé druhy mordovek mají dvě kopie *rps2*, plastidového ribosomálního genu, z nichž jedna odpovídá fylogenezi svých nositelů, kdežto druhá byla získána HGT ze zárazy. Zatímco původní kopie genů, které jsou přenášeny z rodičů na potomky, zůstávají u obou rodů pravděpodobně v plastidu, umístění HGT přenesené kopie tripletu v genomu mordovky je neznámé. Protože záraza i mordovka se mnohdy nacházejí na jednom hostiteli společně, je jedním z možných vysvětlení tohoto HGT přenos plastidových genů přes hostitelskou rostlinu⁵. K jiným vektorům, kteří mohli tento HGT zprostředkovat, náleží viry, bakterie, houby a hmyz.

⁵Hyperparazitismus, který by umožnil přímý HGT z jednoho holoparazita na druhého, je znám jen u hemiparazitů.

U šesti mordovek (*P. bungeana*, *P. hirtiflora*, *P. nana*, *P. oxyloba*, *P. pulchella* a *P. tunetana*), nikoliv však u blízkce příbuzného druhu *P. coelestis* ani u druhů vzdálenějších, byl objeven nejen gen *rps2*, ale i sousední geny⁶ *trnL-F* a *rbc-L*, které byly HGT přeneseny ze zárazy *O. crenata*. Tato pozorování mohou být vysvětlena buď jedním HGT celého tripletu genů, nebo několika nezávislými. Pravděpodobnost několika nezávislých HGT v těsné blízkosti je podstatně nižší než HGT jediný.

Mordovka *P. purpurea* je pravděpodobně také akceptorem genu *rps2*. Ten ale získala od jiné zárazy než šest výše uvedených druhů mordovek [27].

Je popsán jediný další případ HGT plastidové sekvence (*pvs-trnA*) a to do mitochondrie fazolu (*Phaseolus*, čeleď *Fabaceae*). Pravděpodobným dárce této sekvence je rostlina, která stejně jako fazol nepatří mezi jednoděložné⁷ [28].

1.5 *Plantago*

Rod jitrocel (*Plantago*) zahrnuje na 200 druhů většinou nízkých vytrvalých bylin, které jsou rozšířeny po celém světě.

Gen *atp1* kóduje α -podjednotku F_1 části mitochondriální F_1F_0 ATPázy, velkého a evolučně konzervovaného enzymového komplexu, který je nezbytný pro výrobu ATP v buňce.

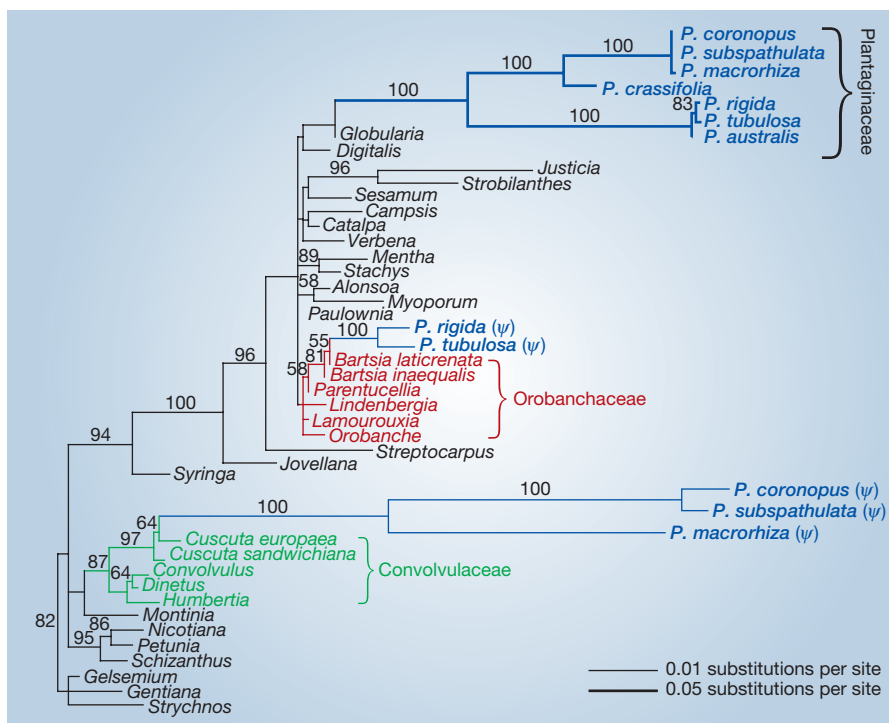
Fylogeneze genu *atp1* čeledi *Plantaginaceae*, kam jitrocel patří, odpovídá fylogenezi jiných konzervovaných genů této skupiny. Avšak tři druhy jitrocele (*P. coronopus*, *P. subspathulata* a *P. macrorhiza*) obsahují v mitochondriálním genomu ještě jednu kopii tohoto genu; ta je ale podobná genu nepříbuzné rostliny kokotice (*Cuscuta*), která parazituje nejen na jitroceli, ale i na mnoha dalších kvetoucích rostlinách, viz Obr. 1.1. Kokotice pravděpodobně přenesla tento gen na společného předka těchto tří druhů jitrocele. Potvrzením této domněnky je i geografické rozšíření těchto rostlin – v Evropě a severní Africe, kde roste i mnoho druhů kokotice.

Další dva druhy (*P. rigida* a *P. tubulosa*) mají také druhou kopii genu *atp1*. Tu ale pravděpodobně získaly od jiné rostliny – hemiparazitické lepnice (*Bartsia*) patřící do čeledi *Orobanchaceae*. Tyto druhy jitrocele rostou výlučně ve vysokých nadmořských výškách severních And, stejně jako většina druhů lepnic.

Je pravděpodobné, že k oběma HGT došlo nedávno – v průběhu posledních několika málo milionů let. Mechanismem tohoto HGT byl pravděpodobně přímý přenos

⁶U druhu *P. pulchella* se nepodařilo geny *rbc-L* a *trnL-F* prokázat, u *P. oxyloba* nebyl prokázán gen *trnL-F*. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je ztráta těchto genů po jediném HGT.

⁷A blíže se ji tedy na základě fylogeneze určit nepodařilo.



Obrázek 1.1: Fylogenetický strom genu *atp1* u rostlin ukazující na HGT do genomu jitrocele (modře). Sedm jitrocelů má *atp1* intaktní a rychle se vyvíjející (měřítko zmenšeno o 80 %) Zbývající dvě skupiny *atp1* genů jsou pseudogeny (ψ) získané z parazitických rostlin čeledi *Orobanchaceae* (červeně) a *Convolvulaceae* (zeleně). Uvedeny jsou hodnoty „bootstrap“ nad 50 %. Převzato z [29].

DNA z rostliny do rostliny, je ovšem možné, že HGT genu *atp1* proběhl zprostředkovaně – pomocí virů, hub, bakterií, nebo dokonce hmyzu [29].

Jednobuněčná eukaryota

2.1 *Plasmodium*

Na malárii, nemoc přenášenou komáry rodu *Anopheles*, kterou způsobuje několik druhů protozoárního parazita zimničky (*Plasmodium*), zemře ročně víc než 780 000 lidí, většinou malých dětí ze subsaharské Afriky. Počet nemocných na celém světě se odhaduje¹ na 190 000 000 [30, 31].

Nejnebezpečnějším původcem malárie je zimnička tropická (*Plasmodium falciparum*). U tohoto druhu bylo pozorováno spontánní vychytávání DNA z červených krvinek, do kterých byly přidány fragmenty DNA *in vitro*, např. genu *luc* pro luciferázu, a její začleňování do jádra parazita [32]. Zimničky možná tímto způsobem efektivně získávají rezistenci vůči antimalarikům v jaterní fázi svého vývoje v obratlovci, nebo v případě zimničky třetidenní² (*P. vivax*), i v krevní fázi infekce, protože napadá převážně retikulocyty – mladé červené krvinky s organelami, tj. takové, které ještě obsahují DNA [33].

Při sekvenování chromosomu 2 zimničky tropické bylo objeveno několik sekvencí, které jsou mezi jednobuněčnými organismy nepatřícími mezi živočichy neobvyklé. Mohly být získány HGT z hostitele. Tyto sekvence kódující MSP-4 (*merozoite specific protein*), MSP-5 a dva antigeny sexuálních stádií zimničky totiž obsahují extracelulární EGF (*epidermal growth factor*) doménu³, která se jinak vyskytuje výlučně u živočichů. Tyto domény se mohou podílet na adhezivitě parazita [34].

¹Výše uvedený počet obětí i počet nemocných je spodním odhadem CDC (*Centers for diseases control and prevention*) pro rok 2008. Horním odhadem je pak 1 003 000 mrtvých a 311 000 000 nemocných. Jen v samotných USA je ročně diagnostikováno 1 500 případů.

²Ta se v minulosti vyskytovala i na našem území.

³Dalším takovým proteinem je MSP-1, obsahující dokonce několik EGF domén, ten je ale kódován na chromosomu 3.

Genom zimničky třetidenní obsahuje *Alu* sekvenci nazvanou *Pv-Alu*. *Alu* sekvence je transpozon, který je přítomen výhradně v genomu primátů, včetně člověka. Produkt exprese *Pv-Alu* je lidským antigenem⁴, který je exprimován během erytrocytární fáze infekce. *Pv-Alu* může hrát roli v generování antigenní diverzity k obelstění imunitního systému hostitele, které je typické pro malarické parazity, protože *Alu* elementy, které jsou na obou nepřepisovaných koncích *Pv-Alu*, podléhají častým rekombinacím a přeskupováním genů. *P. vivax* mohlo získat *Alu* sekvence díky virům, ačkoliv u něj nebyly zatím žádné viry nalezeny⁵ [36].

2.2 *Trypanosoma cruzi*

Trypanosomy patří mezi **Kinetoplastida** kmene **Euglenozoa** eukaryotické říše **Excavata**. Hlavním morfologickým znakem třídy **Kinetoplastida** je kinetoplast – velmi výrazná mitochondriální DNA⁶, která je u trypanosom složena z velkého množství minikroužků a malého množství maxikroužků, které jsou navzájem katenovány do složité sítě. Trypanosomy mají obvykle dvouhostitelský cyklus, který probíhá mezi hmyzím vektorem⁷ a obratlovcem. *T. cruzi* patří mezi sterkorální trypanosomy; je přenášena způsobem kontaminativním z výkalů krevsajících ploštic, zákeřnic podčeledi *Triatominae*, oděrkou v kůži do krve některého z 1 250 druhů savců žijícího na americkém kontinentě mezi 42° s. š. a 42° j. š. [2, 37, 38, 39].

Tento intracelulární parazit způsobuje u člověka Chagasovu chorobu, kterou trpí v Novém Světě na 10 000 000 lidí, z nichž asi 1 ‰ ročně umírá [40]. V 95 % případů se Chagasova choroba manifestuje v srdečním svalu; v ostatních případech pak v jícnu, resp. tračníku (poslední části tlustého střeva), kde způsobuje zbytnění – tzv. *megaesophagus*, resp. *megacolon* [37]. Nemoc má dvě výrazné fáze – akutní s vysokou parazitémií a nulovou úmrtností a fázi chronickou s velmi nízkou parazitémií, která asi ve 30 % případů končí smrtí, jejíž příčinou je rozpoznání srdce nemocného jako cizorodé tkáně imunitním systémem. Histopatologické vyšetření srdeční tkáně pak odhalí myokarditidu (zánět srdce) typickou pro Chagasovu chorobu, kde jsou přítomny mononukleární leukocyty (monocyty a lymfocyty) v zánětlivých ložiscích

⁴Antigen je jakákoliv hmotná entita schopná vyvolat tvorbu protilátek, tj. vyvolat imunitní odpověď organismu.

⁵U jednobuněčných parazitů rodu *Entamoeba*, *Leishmania*, *Giardia*, *Trichomonas*, *Babesia* a *Eimeria* viry objeveny byly [35].

⁶Často označovaná jako kinetoplastová DNA – kDNA.

⁷Rybí trypanosomy, např. *T. carassii* a *T. rotatorium*, využívají jako mezihostitele, ve kterém se také vyvíjejí, pijavky (**Hirudinea**) [2].

a lyzují srdeční svalová vlákna, aniž by byli v srdci objeveni paraziti [38, 41, 42].

2.2.1 Kinetoplastidová DNA minikroužků

Co způsobuje zavrhnutí vlastního srdce imunitním systémem? Intracelulární stádia *T. cruzi* opouštějí parazitoformní vakuolu hostitelské buňky, žijí a dělí se přímo v její cytoplasmě [43]. Během buněčného dělení jsou minikroužky dekatanovány topozomerázami [44] a mohou migrovat do jádra napadené buňky [45]. Minikroužky také mohou zprostředkovat inzerci kDNA do genomu hostitele.

U pacientů trpících Chagasovou chorobou byla prokázána přítomnost DNA cizopasníka, byla zjištěna dokonce i u jejich potomků, kteří nikdy *T. cruzi* nehostili. Minikroužky parazita byly inkorporovány téměř do všech lidských chromosomů a začleňovaly se převážně do transponovatelných sekvencí, ale také přímo do genů a tím inaktivovaly jejich produkty a způsobily jejich ztrátu. Tímto mechanismem *T. cruzi* zvyšuje genetickou variabilitu lidské populace v endemických oblastech [37].

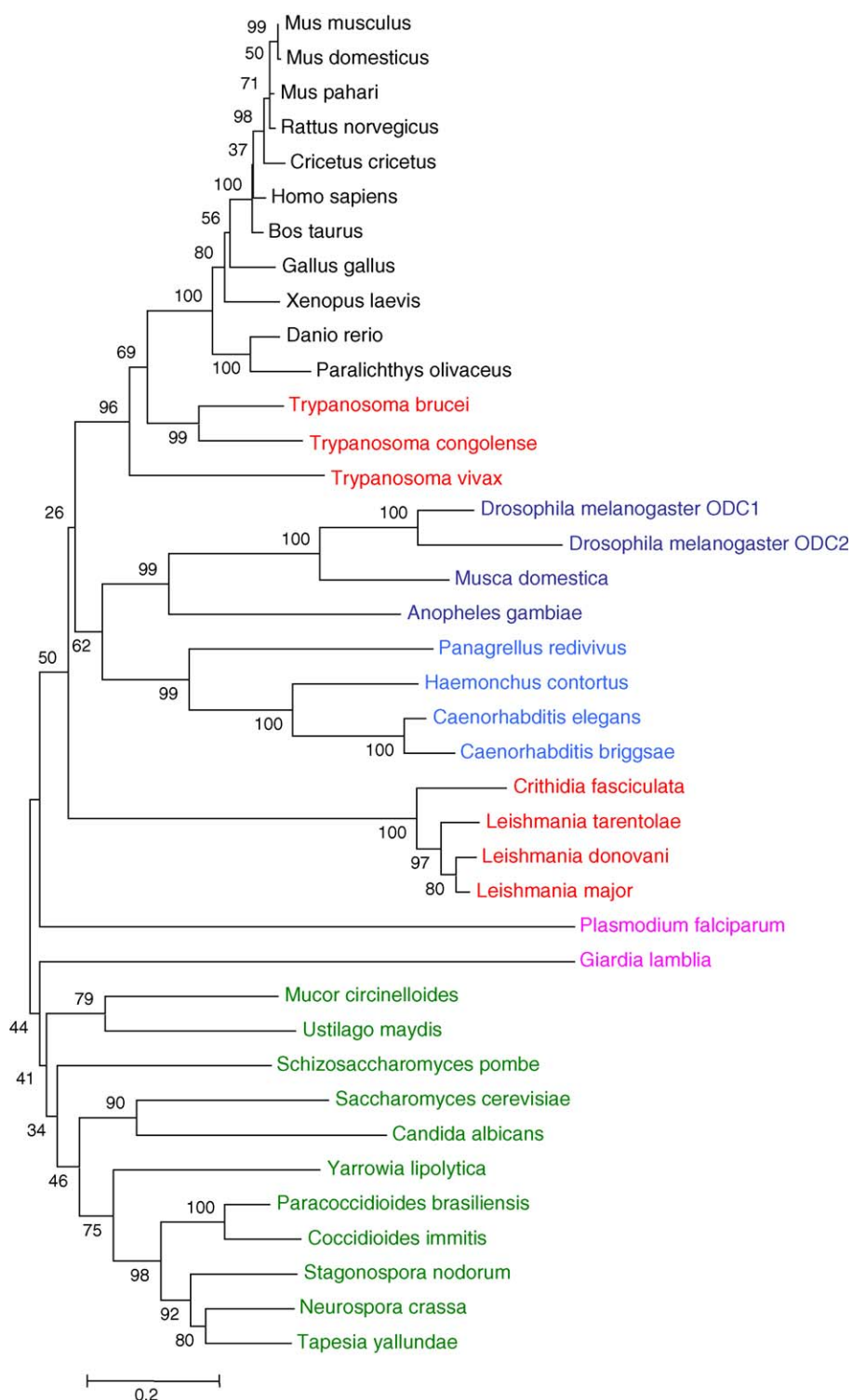
Předchozí závěry poněkud oslabuje studie, ve které byla stejnou metodikou vyšetřována na přítomnost kDNA jednak kolumbijská populace, která je ve styku s *T. cruzi*, a jednak populace finská, která ve styku s *T. cruzi* není a nikdy nebyla. Touto metodikou byla kDNA zjištěna i u finské populace; pravděpodobně proto, že primery využitě pro PCR, jsou nespecifické a nedokážou rozlišit DNA minikroužků parazita od lidské DNA. HGT mezi *T. cruzi* a člověkem se tak nepodařilo potvrdit [46].

2.2.2 Chagasin

Byl zdokumentován ještě jeden možný případ HGT mezi *T. cruzi* a jejím obratlovčím hostitelem, avšak opačným směrem. Chagasin je inhibitor cysteinových proteáz, který je exprimován ve všech vývojových stádiích parazita. Tento protein má sekundární strukturu velmi podobnou variabilnímu lehkému řetězci imunoglobulinů obratlovců a trypanosoma jej mohla získat HGT ze savčího hostitele. Aminokyselinová sekvence vykazuje podobnost se sekvencí lehkého řetězce zejména na N-konci [47].

2.3 *Trypanosoma brucei*

Africká *Trypanosoma brucei* patří mezi trypanosomy salivární, tj. trypanosomy přenášené na obratlovčího meziphostitele se slinami definitivního hostitele – vektora,



Obrázek 2.1: Fylogenetický strom genu pro ornithindekarboxylázu. Zobrazeno je celkem 39 genů 38 organismů. Hodnoty „bootstrapu“ jsou u každého bodu větvení. Obratlovci jsou psáni černě, hlístice tmavě modře, hmyz světle modře, houby zeleně, zástupci čeledi *Trypanosomatidae* červeně a ostatní prvoci růžově. Převzato z [48].

obvykle bodalky tse-tse rodu *Glossina*. *T. brucei* má několik poddruhů. *T. b. rhodesiense* a *T. b. gambiense* působí u člověka spavou nemoc, kterou se ročně nakazí na 10 000 lidí. *T. b. brucei* je jedním z původců nagany dobytka. Hlavním původcem nagany je *Trypanosoma congolense*, která je nejhojnější africkou trypanosomou. Dalším původcem nagany je *Trypanosoma vivax*, kterou dokážou přenášet i ovádi. Obě tyto trypanosomy jsou nepatogenní pro divoká zvířata [2].

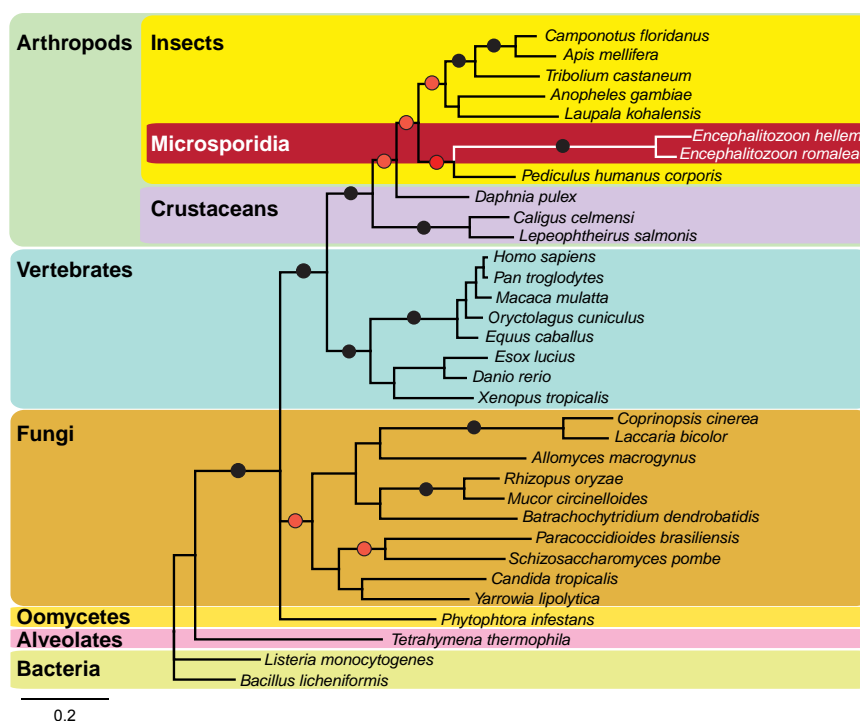
Ornithindekarboxyláza (ODC) je důležitým enzymem v biosyntéze polyaminů, které jsou esenciální pro růst a proliferaci všech organismů. Buňky, které nejsou schopny syntetizovat polyaminy, ať už kvůli mutaci v genu *odc*, nebo nízké aktivitě ODC způsobené léky, jsou závislé na příjmu polyaminů z okolí. K takovým organismům patří např. *Trypanosoma cruzi*, která zcela postrádá *odc* a přijímá polyaminy z hostitelských buněk. V genomu *T. brucei* a sesterského rodu ničivek (*Leishmania*) *odc* je [48].

Při srovnání nukleotidové sekvence *odc* obratlovců, hub, hlístic, hmyzu, trypanosom, ničivek a dalších protozoí vyšlo najevo, že sekvence *odc* salivárních trypanosom vykazuje překvapivou podobnost se sekvencí obratlovců – 61,5 %, větší než s jakoukoliv jinou skupinou, včetně sesterských ničivek, viz Obr. 2.1. Při srovnání sekvencí jiných genů⁸ se salivární trypanosomy zařadí po bok *T. cruzi* a ničivek tak, jak jim náleží.

Pokud by tyto africké salivární trypanosomy získaly gen pro ODC ze svého hostitele, tj. savce, musel by vykazovat nejvyšší podobnost právě se savcím. Tak tomu ale není. Všechny obratlovců *odc* jsou si vzájemně příbuznější. Avšak u 18S rRNA salivárních trypanosom byla zjištěna vyšší mutační rychlost než u ostatních trypanosom [49]. Jestli by vyšší mutační rychlosti dosahovaly i geny pro ODC, mohlo by to vysvětlovat relativní „nepříbuznost“ se savcími sekvencemi *odc*. K HGT mezi savcím hostitelem a předkem salivárních trypanosom došlo pravděpodobně před 80–100 milióny let – po oddělení salivární a sterkorální linie trypanosom. Je také pravděpodobné, že ke ztrátě původního genu *odc* trypanosom došlo po oddělení ničivek od trypanosom.

Obratlovců *odc* obsahuje sedm intronů, *odc* salivárních trypanosom je intronů prostá. Je tedy pravděpodobné, že trypanosomy získaly gen pro ODC v podobě sestříhané mRNA. V trypanosomách byl dokonce nalezen retrotranspozon, který je schopný mRNA z hostitele začlenit do genomu parazita. Protože na konec mRNA

⁸Gen pro malou ribosomální podjednotku 18S rRNA, RAB-4, COQ-4 a gen pro PRA (*proteasome regulatory subunit ATPase*).



Obrázek 2.2: Fylogenetický strom PNP založený na srovnání 240 aminokyselinových zbytků širokého spektra eukaryot a prokaryot. Hlavní vývojové linie jsou naznačeny barevnými obdélníky. Převzato z [52].

eukaryot je přidáváno značné množství adeninů (tzv. poly-A konec), měly by tyto adeniny zůstat zachovány i v genomu příjemce [50]. A skutečně je možné jejich pozůstatky v genomu salivárních trypanosom najít. Dalším rozdílem mezi *odc* trypanosomy a savce je neexistence PEST sekvence⁹ u cizopasníka, která je asociována s extrémně krátkým poločasem rozpadu proteinu, a tak je ODC parazita mnohem trvanlivější [48].

2.4 *Encephalitozoon*

Hmyzomorky (**Microsporidia** říše **Fungi**), kam je rod *Encephalitozoon* řazen, parazitují výlučně uvnitř buněk živočišných organismů a jejich zástupci byli nalezeni téměř ve všech živočišných kmenech, většinou ve členovcích. Hmyzomorky se do hostitele dostávají neobvyklým způsobem. Jejich infekční stádia, spory, obsahují vystřelovací aparát. Součástí tohoto aparátu je pólové vlákno, kterým se celý vnitřní obsah spory prosoukává během vystřelení do buňky hostitele, polaroplast sloužící

⁹PEST sekvence u savců je 36 aminokyselin dlouhá a nachází se na C-konci proteinu [51].

po vystřelení jako cytoplasmatická membrána a zadní vakuolu, která spolu s poloplastem slouží k natlakování spory a vystřelení jejího obsahu. Hmyzomorky mají jeden z nejmenších genomů mezi eukaryoty. Tito paraziti získali mnoho genů HGT z nejrozličnějších zdrojů (zejména z bakterií), ale jen zřídka ze svých hostitelů.

Zástupci rodu *Encephalitozoon* jsou především paraziti obratlovců, např. *E. hellem* je parazitem člověka. Výjimkou je *E. romaleae*, který parazituje v sarančích¹⁰.

Enzym PNP (*purine nucleotide phosphorylase*) katalyzuje rozštěpení glykosidické vazby guanosinu, inositolu a adenosinu. Jejím působením vznikají nukleotidy guanin, hypoxanthin a adenin. PNP¹¹ je součástí katabolismu purinů – tzv. PSP (*purine salvage pathway*).

E. romaleae získal gen pro PNP pravděpodobně HGT od nějakého členovce. Gen pro PNP byl nalezen jen u jediné další hmyzomorky – *E. hellem*, viz Obr. 2.2. Je otázkou, zda jejich společný předek parazitoval v členovci a později se rozštěpil na dva druhy, z nichž jeden přešel na obratlovce. Skutečně existují hmyzomorky známé jak z obratlovce, tak z členovce. Není také jisté, zda donorem PNP byl hostitel předka *E. hellem* a *E. romaleae* [52].

¹⁰Popsán byl z druhu *Romalea microptera* čeledi *Romaleidae* nadčeledi *Acridoidea*.

¹¹Deficience genu pro PNP vede u člověka k SCID – *severe combined immunodeficiency*.

3.1 *Schistosoma*

Krevničky rodu *Schistosoma* patří do třídy **Trematoda** kmene **Platyhelminthes** oddělení **Lophotrochozoa**. Na rozdíl od většiny ostatních zástupců této třídy jsou odděleného pohlaví, přičemž samice žije v *canalis gynaecophorus* samce. Jejich obligátně dvouhostitelský životní cyklus zahrnuje jednak sladkovodního plže v roli mezihostitele, do kterého pronikají miracidia a opouštějí jej cercárie, a jednak savce, který krevničkám slouží jako hostitel definitivní, tj. dochází v něm k sexuálnímu rozmnožování cizopasníků. Cercárie, která se provrtává do těla definitivního hostitele, odhodí ocásek a zahajuje proměnu ve schistosomulum, které po určité době dospívá v dospělou krevničku [1, 2].

Schistosomózou trpí přibližně 207 000 000 lidí a dalších 700 000 000 lidí ze 74 států žije v ohrožení touto vleklou chorobou. Hlavní příčinou projevů nemoci jsou vajíčka¹, která se usazují v cévách, ucpávají je a vyvolávají lokální záněty [53]. Většinu případů schistosomózy mají na svědomí tři druhy krevniček. Krevničku jaterní (*Schistosoma japonicum*) lze nalézt v portální žíle nejrozličnějších savců, jejím mezihostitelem je *Oncomelania*. Dospělci krevničky střešní (*Schistosoma mansoni*) žijí v portální žíle a cévách mezenteria především člověka, ale i dalších primátů a hlodavců, zatímco miracidia pronikají do plžů rodu *Biomphalaria*. Krevnička močová (*Schistosoma haematobium*) z cév urogenitálního traktu člověka a některých dalších primátů využívá jako mezihostitele plže rodu *Bulinus* a je hostitelsky nejvíce specifická [1, 2].

¹Jen asi 50 % vajíček je nakladeno tak, že dokáže opustit hostitele.

3.1.1 Myší retrovirové sekvence

Myší retrovirová sekvence typu A kóduje A-částici retroviru a vyskytuje se v myším genomu v 650–1000 kopiích. Myší retrovirová sekvence typu C pochází z viru leukémie myši. Obě tyto sekvence byly objeveny u krevniček a naznačují existenci HGT z myši na krevničku. Tyto sekvence byly pozorovány u 8 týdnů starých dospělců *S. japonicum* v jádrech mesenchymálních a reprodukčních buněk; u 24 týdnů starých dospělců *S. mansoni* nejen v jádrech mesenchymálních a reprodukčních buněk, ale také v cytoplasmě tegumentu. Myší retrovirová sekvence typu A byla extrahována i z cercárií obou krevniček. Retrovirové sekvence typu C a myší Alu sekvence typu 2 (B2) je obtížné získat z cercárií [54].

3.1.2 Albumin

Albumin, jehož funkcí je především přenos různých látek (kationtů kovů, bilirubinu, steroidů, mastných kyselin aj.), je jedním z proteinů krevní plasmy obratlovců.

Homolog genu pro albumin byl nalezen kupodivu také u krevničky střešní (*S. mansoni*); z jiných krevniček ani ostatních bezobratlých není znám. Zdá se, že parazitovi slouží spolu s peroxiredoxinem k ochraně proti peroxidu vodíku (H_2O_2). Je možné, že krevnička jej získala HGT z jednoho ze svých hostitelů, hraboše východního (*Microtus fortis*), protože jejich homology vykazují nejvyšší podobnost – více než 87 % z 568 aminokyselin dlouhé sekvence je identických [55].

Nukleotidová sekvence pro albumin křečka zlatého (*Mesocricetus auratus*), kterou se nám nedařilo najít v genových databázích, vykazuje údajně téměř 100 % schodu s nukleotidovou sekvencí pro albumin *S. mansoni*, a je proto možné, že DNA krevničky byla kontaminována DNA tohoto hostitele [56].

3.1.3 Hlavní histokompatibilní komplex

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC – *major histocompatibility complex*) je množina lokusů obsahující geny, která vytváří jednu dlouhou a nepřerušovanou oblast DNA chromosomu 6 u člověka, resp. chromosomu 17 u myši. MHC je vysoce polymorfní, tj. existuje velké množství alel, které mohou být v každém jednotlivém lokusu. U člověka je označován jako HLA komplex (*human leukocyte antigens*), u myši pak H-2 komplex. MHC kóduje dvě skupiny glykoproteinů (gp) – klasické MHC molekuly, dále bílkoviny komplementu a $\text{TNF-}\alpha$ i $\text{TNF-}\beta$ (*tumor necrosis factor*) aj. MHC gp jsou důležitou součástí adaptivní části imunitního systému. MHC

glykoproteiny I. třídy, které jsou exprimovány na téměř všech jádro obsahujících buňkách, prezentují antigeny cytotoxickým T-lymfocytům – T_C buňkám. Rozlišujeme tři lidské (HLA-A, HLA-B a HLA-C) a tři myší (H-2D, H-2K a H-2L) izotypy klasických MHC I lokusů. MHC glykoproteiny II. třídy jsou za fyziologických podmínek exprimovány pouze na APC (*antigen presenting cell*) – buňkách, které na svém povrchu vystavují cizorodé antigeny. Mezi APC patří dendritické buňky, makrofágy, monocyty a B-lymfocyty. MHC gp II prezentují cizorodé antigeny pomocným T-lymfocytům – T_H buňkám – které pomáhají aktivovat B-lymfocyty. Rozlišujeme tři lidské (DR, DQ a DP), ale pouze dva myší (IA a IE) izotypy MHC II [57, 58, 59].

Parazit může obelstít imunitní systém svého hostitele třemi mechanismy. Prvním je získání již hotových proteinů, např. DAF (*decay accelerating factor*), který urychluje rozkládání alternativní C_3 konvertázy, krevničkami – v tomto případě z lidských červených krvinek [60]. Druhým mechanismem je exprese homologů hostitelských molekul, např. DAF, či protektinu (CD59; brání sestavení lytického komplexu a tvorbě póru, viz níže) krevničkami a trypanosomami [61, 62, 63]. Třetí mechanismus zahrnuje přirozeně se vyskytující retroviry, které mohou získat díky chybě v (reverzní) transkripci do svého genomu nové geny a po té je zabudovat do jiného genomu. [64]. Poslední dva jmenované jsou mechanismy, kterými může probíhat anomální HGT.

Ačkoliv je MHC považován za typicky obratlovci, byly MHC gp objeveny i na povrchu dospělců a schistosomul *S. mansoni* a *S. japonicum*. DNA krevniček obsahuje mnoho sekvencí, které jsou přinejmenším svou funkcí homologické savcům, např. geny receptorů pro inzulin, progesteron, cytokiny a neuropeptidy [65]. Tato homologie však pravděpodobně není důsledkem HGT na rozdíl od homologie MHC I. Genomy krevniček totiž obsahují i některé geny pro MHC gp a tyto jsou dokonce úspěšně exprimovány a vystavovány na povrchu cizopasníka napodobující hostitelskou tkáň. Krevnička tak snadněji uniká pozornosti imunitního systému hostitele [66, 67, 68, 69]. Krevničky dokážou přežívat ve svém definitivním hostiteli po 30 let bez povšimnutí a nebýt vajíček, ani bychom o nich nevěděli [70].

Byla pozorována i individuální variabilita nukleotidových sekvencí MHC I u jednotlivých krevniček, některé z těchto sekvencí vykazovaly velkou míru podobnosti se sekvencemi hostitele, ve kterém ta která krevnička pobývala. Na základě těchto pozorování vzniklo podezření na HGT mezi motolicí a jejím aktuálním hostitelem [68, 69]. Idea získání genů pro MHC gp I parazitem z aktuálního hostitele je velmi přitažlivá. MHC gp I je hypervariabilní, a proto by exprese genů získaných od rodičů nebyla tak efektivní v boji proti hostitelskému imunitnímu systému jako exprese

genů získaných soudobým pirátstvím. Je známo, že lidský MHC genotyp ovlivňuje imunitní reakce proti krevničkám [71, 72].

V japonském experimentu s kmenem Porto Rico druhu *Schistosoma mansoni*, který je více než 30 let udržován v laboratoři díky mezihostiteli *Biomphalaria glabrata* a definitivnímu hostiteli – samci myši kmene ICR, se ukázalo, že všechny vyšetřované cercárie² obsahují ve svých genomech 100 bp dlouhý úsek vykazující vysokou homologii s ex2 (exonem 2) H-2D. Díky dvěma kmenům myši – C57BL/6 (s H-2D^b) a BALB/c (s H-2D^d), které sloužily po dvě generace jako hostitelé krevničkám, vyšla najevo různá citlivost motolic na různé alely myšního MHC gp I a rozdílná úspěšnost v jejich získání.

C57BL/6 je citlivější na infekce krevničkou *Schistosoma mansoni* a ta je na oplátku úspěšnější v získávání genů pro MHC gp I, než v získání těchto genů z BALB/c. To ale nemůže být způsobeno „slabším“ imunitním systémem C57BL/6, neboť BALB/c je citlivější na infekce ničivkami druhů *Leishmania major* a *L. donovani*.

Homology MHC gp II se značně lišily od homologů obou myších kmenů (o cca 23 %), ale vykazovaly 99% sekvenční podobnost s HLA-DQB2 v oblastech, které jsou téměř shodné u šimpanze (*Pan troglodytes*), gorily (*Gorilla gorilla*) a člověka (*Homo sapiens*). To může naznačovat potenciální přenositelnost HLA-DQB2, ale nejsou žádné známky toho, že by probíhala exprese HLA-DQB2 v krevničkách [73]. *S. mansoni* mohla MHC II získat HGT ze společného předka lidoopů a pravděpodobně jej tedy nezískala z myši.

V jiném experimentu byly objeveny homology MHC I u cercárií, které se lišily od genů v dospělých i hostitelích; geny v dospělých a hostitelích si byly navzájem velmi podobné [68]. To naznačuje možnost nejen HGT, ale také kontaminace DNA parazita hostitelskou DNA.

Podobný pokus byl uskutečněn také s japonským kmenem motolice *Schistosoma japonicum* udržovaným mezihostitelem *Oncomelania nosophora* a definitivními hostiteli – myšmi BALB/c a C57BL/6. MHC I byly detekovány v jádrech buněk mesenchymu, ovarií, vitelárií a varlat. Sekvenční podobnost homologů dospělců s homology obou hostitelů přesahovala 88 % a u cercárií pak 85 %, přičemž u dospělců byla ve všech případech podobnost vyšší s BALB/c, zatímco u cercárií tomu bylo naopak, tj. sekvenční podobnost byla vyšší s C57BL/6. Tyto výsledky nasvědčují, že BALB/c je pro *S. japonicum* lepším, citlivějším hostitelem; homologie genu pro MHC gp I

²Byla použita DNA cercárií, aby se předešlo kontaminaci DNA definitivního hostitele.

mezi *S. japonicum* a BALB/c byla 100 % [74]. Zajímavé je, že u *S. mansoni* je tomu naopak – lepším hostitelem je pro ni C57BL/6.

Mezi citlivostí myšího kmene na *S. japonicum*, resp. *S. mansoni* a schopností konkrétní krevničky získat geny pro MHC gp I je, alespoň podle výsledků výše uvedených studií, pozitivní korelace.

3.1.4 CRIT

Komplement představuje silný nástroj neadaptivní části imunitní odpovědi obratlovců, který pomáhá likvidovat infekce a je přísně regulován. Hlavní protein komplementu, C₃, je aktivován proteolytickým štěpením tzv. alternativní C₃ konvertázou, C₃bBb, nebo klasickou C₃ konvertázou, C₄bC₂a. Aby mohla vzniknout klasická C₃ konvertáza, musí být nejprve rozštěpena molekula C₄ na menší C₄a a větší C₄b, která se může vázat na povrch patogena. Na C₄b se naváže C₂, která je později rozštěpena na menší C₂b a větší C₂a s funkcí serinové proteázy. Obě tato štěpení má na svědomí C₁s. C₃ konvertázy štěpí C₃ na C₃a, peptidový mediátor zánětu, a C₃b, který má funkci opsonizační a je také součástí C₅ konvertázy³ [57, 75].

CRIT (*complement C₂ receptor inhibitor trispanning*) je protein, který byl objeven na povrchu larválních i dospělých stádií lidských motolic rodu *Schistosoma*⁴. Jednou z jeho funkcí je inhibice klasické cesty aktivace (lidského) komplementu navázáním na molekulu C₂ [76]. CRIT se neváže na alternativní homolog C₂ – protein B [77, 78, 79]. Není jasné, zda CRIT kompetitivně inhibuje navázání C₄b na C₂, [76] nebo blokuje už proteolytické štěpení C₂ [80].

CRIT se nachází mj. na cytoplasmatické membráně monocytů, odkud ho může parazit získat, alespoň teoreticky, endocytózou. Lidský a krevničí CRIT vykazují na úrovni aminokyselinové sekvence 92 % podobnost v imunologicky významné doméně ed1 (*extracellular domain 1*) a 88 % v doméně ed2 (*extracellular domain 2*); obě molekuly interagují s C₂ doménou ed1. Obě extracelulární domény krevničky vykazují velmi podobnou strukturu jakou mají lidské ed1 a ed2. Naopak nejvíce se liší v TM3 (*transmembrane domain*). Tato odlišnost je pravděpodobně dána zcela odlišnými podmínkami (různá fosfolipidová složení cytoplasmatické membrány obratlovce a cizopasníka), ve kterých se tyto transmembránové domény nacházejí. To vše ukazuje na možný, leč velmi vzácný, HGT mezi hostitelem a jeho parazitem [81].

³C₅ konvertáza štěpí C₅ na C₅a, mediátor zánětu, a C₅b, iniciační molekulu membránu napadajícího systému, který vytváří na povrchu patogena pór o průměru 100 Å.

⁴Mimo obratlovce je znám i u prvoka způsobujícího Chagasovu nemoc – *Trypanosoma cruzi*.

CRIT byl identifikován u mnoha obratlovců – treskou obecnou (*Gadus morhua*) počínaje a člověkem (*Homo sapiens*) konče. Byly získány také sekvence z potkana (*Rattus norvegicus*). Naopak háďátko obecné (*Ceanorhabditis elegans*) i octomilka obecná (*Drosophila melanogaster*) tuto molekulu postrádají. Podobnost nukleotidových sekvencí proteinu CRIT obou parazitů s lidskou sekvencí je přibližně stejná jako podobnost těchto sekvencí u obou savců – člověka a potkana. I zde tedy možná proběhl HGT mezi parazitem a jeho hostitelem. Přítomnost proteinu CRIT u tresky napovídá, že geny pro CRIT se mohly vyvinout z jednoho společného předka, který se objevil nejpozději u nejranějších kostnatých ryb (Teleostei) [80].

Je inhibice klasické cesty aktivace komplementu jedinou funkcí molekuly CRIT u parazitů? CRIT má možná i nezanedbatelnou roli v buněčném růstu a vývoji krevniček, protože má tyrosin kinázovou aktivitu podobnou kinázám rodiny Fyn [81, 82].

4.1 *Proctolaelaps*

Nejméně deset různých druhů roztočů se vyskytuje v laboratorních chovech octomilek (*Drosophila melanogaster*) [83]. Někteří, např. nejčastěji se vyskytující *Histiostoma laboratorium* (Astigmata: *Histiostomatidae*), se neživí přímo octomilkami, ale látkami rozpuštěnými v médiích. Existují ale i jiní parazitičtí roztoči, například *Proctolaelaps regalis* (Mesostigmata: *Ascidae*), kteří se živí na všech nedospělých stádiích octomilek – sají na vajíčkách, larvách i kuklách (ty značně poškozují a mušky pak umírají) a mezi jednotlivými octomilkami se neuvěřitelně rychle pohybují. Dokážou však přežít i bez přítomnosti octomilek požírajíce houby a kvasinky, pak se ale nerozmnožují, podobně jako neautogenní komáři [84].

P-element je asi 3 kb dlouhý transpozon, který se vyskytuje specificky v genomu octomilky obecné (*Drosophila melanogaster*); využívá se k mutagenезi a výrobě geneticky modifikovaných mušek, které jsou důležité v genetických experimentech. P-element kóduje enzym transpozázu, která umožňuje P-elementu pohyb v genomu tak, že jej vystříhne a vloží do jiné části genomu.

Drosophila willistoni – blízká příbuzná *D. melanogaster* – žije na americkém kontinentě od Floridy po Argentinu [85]. I u této octomilky byl objeven P-element, který byl pravděpodobně HGT přenesen na *D. melanogaster*. Vektorem tohoto HGT, který možná proběhl v polovině minulého století, byl pravděpodobně právě roztoč *P. regalis*. V chovech *D. melanogaster* žije i několik dalších možných vektorů – virů a bakterií; u *P. regalis* byla ovšem zjištěna schopnost získat DNA z (embrya) hostitele a přenést ji do (embrya) druhého hostitele [84].

Jiným možným vysvětlením přenosu P-elementu je mezidruhovému křížení *D. mela-*

nogaster a *D. willistoni*. Při pozorování sexuálního chování samců *D. melanogaster* se ukázalo, že jsou schopni stimulovat samice *D. willistoni* ke kopulaci, zatímco samci *D. willistoni* nejeví o samice *D. melanogaster* zájem. Možnost sexuálního přenosu P-elementu je méně pravděpodobná než přenos vektorem, protože ani jedna samice *D. willistoni* po kopulaci s *D. melanogaster* nenakladla vajíčka [86].

4.2 *Ascogaster*

Ascogaster reticulatus (Hymenoptera: Braconidae) je parazitoidní vosička, která žije na japonských ostrovech Honšú a Hokkaidó [87]. Jejím hostitelem je několik druhů motýlů – obalečů (Lepidoptera: Tortricidae), kterým klade vajíčko přímo do vajíčka. Jedním z nich je *Adoxophyes honmai* s rozpětím hnědo-bílých křídel kolem dvou centimetrů, jehož zelené šestinohé housenky ožírají v Japonsku listy čajovníků [88, 89].

Transponovatelný element *mariner* byl poprvé popsán u *Drosophila melanogaster* [90]. Později byly homologické sekvence MLE (*mariner-like elements*) objeveny u širokého spektra druhů nejenom hmyzu¹ a dalších bezobratlých, ale také obratlovců. Jejich přenos mezi jednotlivými organismy se pravděpodobně odehrává HGT [91, 92, 93, 94, 95].

Sekvence MLE obou druhů, *Ascogaster reticulatus* i *Adoxophyes honmai*, vykazují 97,6 % podobnost. U ostatních druhů rodu *Ascogaster* MLE detekovány nebyly, zatímco u dalších dvou druhů motýlů tyto sekvence objeveny byly. Mezi motýlem a jeho parazitoidem pravděpodobně proběhl HGT. Protože parazitoid většinou svého hostitele zabíjí, tak tento HGT nejspíše přenesl MLE z motýla do vosičky. MLE nejsou schopny přenášet samy sebe, existují ale viry, které MLE přenést dokážou [96]. U některých parazitoidů čeledi *Ichneumonidae* a *Braconidae* byly objeveny viry čeledi *Polydnaviridae*, které jsou spolu s vajíčkem parazitoida injikovány do hostitele a ochromují jeho imunitní systém – ten pak neobalí vajíčko hematocyty a nevstřebá je [97]. U dalších čtyř zkoumaných dvojic hostitel – parazitoid nebyla nalezena žádná známka HGT MLE [88].

¹Například 1 044 bp dlouhá MLE sekvence zlatoočky druhu *Chrysoperla plorabunda* (Neuroptera: Chrysopidae) se liší od sekvence krevsající bodalky *Haemotobia irritans* o pouhé dvě báze.

Závěr

HGT mezi eukaryoty je v současnosti považován za vzácnou evoluční událost, protože se předpokládá jeho nízká pravděpodobnost. Jeho využití pro konstrukci nejpravděpodobnější fylogeneze je záležitostí posledních několika málo let. HGT mezi hostitelem a jeho parazitem není, až na několik výjimek, ke kterým samozřejmě patří původci nejrozšířenějších lidských parazitárních onemocnění (malárie, schistosomózy a Chagasovy choroby), důkladně studován.

V této práci jsem shromáždil všechny publikované případy HGT mezi parazitem a jeho hostitelem, které se mi podařilo v literatuře nalézt. Některé z nich, např. v případě *T. cruzi* a kDNA, se zdají ve světle nejnovějších, ještě nepublikovaných výsledků být pouhým artefaktem experimentálních metod. U krevniček je zpochybnění hypotézy HGT problematičtější. Pozitivní zjištění HGT vycházejí ze dvou laboratoří, z nichž jedna se tímto problémem zabývá přes 20 let. Kritika HGT albuminu je součástí přestřelky o HGT krevniček, ze které si člověk odnese spíše pochyby, než cokoli jiného. Studie kritizující HGT však nejsou tak přesvědčivé, jako ty, které jej podporují. Naopak u rostlin jsem nenalezl žádné hypotézy, které by se snažily HGT mezi parazitem a jeho hostitelem vyvrátit. V případě octomilek a jejich roztoče také nikdo nepochybuje a tato studie je velmi často citována.

Myšlenka využití HGT parazitem pro získání převahy nad hostitelem je velmi atraktivní. Zejména v případě krevniček, které možná získávají homology MHC I z aktuálního hostitele a možná získaly homolog MHC II z člověka v minulosti. Protože výzkum HGT mezi parazitem a jeho hostitelem není příliš rozšířený, je nutno s určitějšími závěry počkat. Už nyní je jasné, že parazit dokáže získat geny z hostitele; stejně tak je zřejmé, že parazit je dokáže přenést na dalšího hostitele a posloužit genům jako vektor (např. v případě octomilek). Hostitel také dokáže přijímat geny od

svého parazita a dokonce je přenést na dalšího parazita (např. u záraz a mordovek).

Probíhá HGT mezi hostitelem a jeho parazitem častěji než mezi ostatními organismy, mezi kterými je jiný vztah než parazitismus? Vztahem, který je blízký parazitismu je mutualismus, kdy oba organismy ze spojení svých sil prosperují. Jiným podobným vztahem může být komenzalismus (jeden organismus prospívá a druhému to neškodí). Budeme-li považovat epifytní rostliny za komenzály, pak (zatím) ojedinelý případ primitivní rostliny druhu *Amborella trichopoda* ukazuje na HGT mezi komenzály. Můžeme předpokládat, že HGT mezi mutualisty také probíhá. Nejdůležitější podmínkou, která musí být splněna, aby HGT mohl proběhnout s dostatečnou pravděpodobností, je těsnost soužití jedinců, mezi kterými má HGT proběhnout. Protože parazit přijímá z hostitele nejrozličnější látky a na oplátku mu dává jiné, mohou sdílet tyto organismy i genetickou informaci. A tak je cesta HGT otevřena. Neparazitickým vztahem, který si s parazitismem v intimitě nezádá, je vztah některých rostlin s houbami – mykorhiza. Zejména v případě endomykorhizy, kdy hyfy hub prorůstají až do cytoplasm buněk svého rostlinného hostitele, je pravděpodobnost HGT přinejmenším srovnatelná s pravděpodobností HGT u některých parazitů (např. kokotice). Budeme-li uvažovat nepřímý HGT mezi eukaryoty, který využívá jako vektorů různých bakterií či virů, nemusí být intimita vztahu donora a akceptora tak vysoká. Vektor sám je ovšem parazitem, komenzálem, nebo mutualistou.

Literatura

- [1] P. VOLF, P. HORÁK *a kol.*: Paraziti a jejich biologie, 1. vydání, **Triton** 2007.
- [2] L. S. ROBERTS & J. JANOVY, jr.: Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts' Foundation of Parasitology, 8th edition, **McGraw-Hill Higher Education** 2009.
- [3] J. G. LAWRENCE: Gene transfer, speciation, and the evolution of bacterial genomes, *Current Opinion in Microbiology* **2**, p. 519–523, 1999.
- [4] E. A. GROISMAN & H. OCHMAN: Pathogenicity islands: bacterial evolution in quantum leaps, *Cell* **87**, p. 791–794, 1996.
- [5] H. OCHMAN, J. G. LAWRENCE & E. A. GROISMAN: Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation, *Nature* **405**, p. 299–304, 2000.
- [6] M. C. ENRIGHT *et al.*: The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **99**, p. 7687–7692, 2002.
- [7] W. MARTIN & R. G. HERRMANN: Gene transfer from organelles to the nucleus: how much, what happens, and why?, *Plant Physiology* **118** (1), p. 9–17, 1998.
- [8] W. F. DOOLITTLE: You are what you eat: a gene transfer ratchet could account for bacterial genes in eukaryotic nuclear genomes, *Trends in Genetics* **14** (8), p. 307–311, 1998.

-
- [9] R. E. CAREY & D. J. COSGROVE: Portrait of the expansin superfamily in *Physcomitrella patens*: Comparisons with angiosperm expansins, *Annals of Botany* **99**, p. 1131–1141, 2007.
- [10] E. G. J. DANCHIN *et al.*: Multiple lateral gene transfers and duplications have promoted plant parasitism ability in nematodes, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107** (41), p. 17 651–17 656, 2010.
- [11] A. P. DE KONING *et al.*: Lateral Gene Transfer and Metabolic Adaptation in the Human Parasite *Trichomonas vaginalis*, *Molecular Biology and Evolution* **17** (11), p. 1769–1773, 2000.
- [12] U. BERGTHORSSON *et al.*: Massive horizontal transfer of mitochondrial genes from diverse land plant donors to the basal angiosperm *Amborella*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101** (51), p. 17 747– 17 752, 2004.
- [13] S. YOSHIDA *et al.*: Horizontal Gene Transfer by the Parasitic Plant *Striga hermonthica*, *Science* **328** (5982), p. 1128, 2010.
- [14] C. C. DAVIS & K. J. WURDACK: Host-to-Parasite Gene Transfer in Flowering Plants: Phylogenetic Evidence from Malpighiales, *Science* **305**, p. 676–678, 2004.
- [15] H. WON & S. S. RENNER: Horizontal gene transfer from flowering plants to *Gnetum*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100** (19), p. 10 824–10 829, 2003.
- [16] J. K. RONEY, P. A. KHATIBI & J. H. WESTWOOD: Cross-Species Translocation of mRNA from Host Plants into the Parasitic Plant Dodder, *Plant Physiology* **143**, p. 1037–1043, 2007.
- [17] R. M. J. HOSFORD: Transmission of plant viruses by dodder, *The Botanical Review* **33** (4), p. 387–406, 1967.
- [18] M. KAMINSKA & M. KORBIN: Graft and dodder transmission of phytoplasma affecting lily to experimental hosts, *Acta Physiologiae Plantarum* **21**, p. 21–26, 1999.

-
- [19] N. M. CHRISTENSEN *et al.*: Phytoplasmas and their interactions with hosts, *Trends in Plant Science* **10** (11), p. 526–535, 2005.
- [20] A. A. TOMILOV *et al.*: Trans-specific gene silencing between host and parasitic plants, *The Plant Journal* **56**, p. 387–397, 2008.
- [21] M. BIRSCHWILKS *et al.*: Transfer of phloemmobile substances from the host plants to the holoparasite *Cuscuta* sp., *Journal of Experimental Botany* **57** (4), p. 911–921, 2006.
- [22] J. S. MATTICK: RNA regulation: a new genetics?, *Nature Reviews Genetics* **5**, p. 316–323, 2004.
- [23] M. POOGGIN *et al.*: RNAi targeting of DNA virus in plants, *Nature Biotechnology* **21**, p. 131–132, 2003.
- [24] M. A. ESCOBAR *et al.*: RNAi-mediated oncogene silencing confers resistance to crown gall tumorigenesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, p. 13 437–13 442, 2001.
- [25] C. J. LILLEY *et al.*: Recent progress in the development of RNA interference for plant parasitic nematodes, *Molecular Plant Pathology* **8** (5), p. 701–711, 2007.
- [26] D. R. G. PRICE & J. A. GATEHOUSE: RNAi-mediated crop protection against insects, *Trends in Biotechnology* **26** (7), p. 393–400, 2008.
- [27] J.-M. PARK, J.-M. MANEN & G. M. SCHNEEWEISS: Horizontal gene transfer of a plastid gene in the non-photosynthetic flowering plants *Orobanche* and *Phelipanche* (*Orobanchaceae*), *Molecular Phylogenetics and Evolution* **43** (3), p. 974–985, 2007.
- [28] M. WOLOSZYNSKA *et al.*: A fragment of chloroplast DNA was transferred horizontally, probably from noneudicots, to mitochondrial genome of *Phaseolus*, *Plant Molecular Biology* **56**, p. 811–820, 2004.
- [29] J. P. MOWER *et al.*: Gene transfer from parasitic to host plants, *Nature* **432**, p. 165–166, 2004.
- [30] Stránky CDC (*Centers for diseases control and prevention*) – Malaria, 2008.
URL: <http://www.cdc.gov/MALARIA/>

-
- [31] Stránky CDC (*Centers for diseases control and prevention*) – About malaria, 2008.
URL: <http://www.cdc.gov/malaria/about/index.html>
- [32] K. W. DEITSCH, C. L. DRISKILL & T. E. WELLEMS: Transformation of malaria parasites by the spontaneous uptake and expression of DNA from human erythrocytes, *Nucleid Acid Research* **29** (3), p. 850–853, 2001.
- [33] A. DHAR, S. GUPTA & Y. D. SHARMA: Host-like molecules in human malarial parasites, *Federation of European Biochemical Societies Letters* **491**, p. 166–167, 2001.
- [34] M. J. GARDNER *et al.*: Chromosome 2 Sequence of the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*, *Science* **282**, p. 1126–1132, 1998.
- [35] A. L. WANG & C. C. WANG: Viruses of the Protozoa, *Annual Review of Microbiology* **45**, p. 251–263, 1991.
- [36] A. DHAR, S. GUPTA & Y. D. SHARMA: Alu elements in a *Plasmodium vivax* antigen gene, *Federation of European Biochemical Societies Letters* **423** (2), p. 193–197, 1998.
- [37] M. M. HECHT *et al.*: Inheritance of DNA Transferred from American Trypanosomes to Human Hosts, *PLoS ONE* **5** (2), p. e9181, 2010.
- [38] A. R. L. TEIXEIRA, R. J. NASCIMENTO & N. R. STURM: Evolution and pathology in Chagas disease – A Review, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **101** (5), p. 463–491, 2006.
- [39] J. R. COURA & J. C. P. DIAS: Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease – 100 years after its discovery, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **104**, p. 31–40, 2009.
- [40] Stránky WHO (*World Health Organization*) – Chagas disease, 2010. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>
- [41] A. R. L. TEIXEIRA *et al.*: Chagas disease: a clinical, parasitological and immunological study in rabbits, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **32** (2), p. 258–272, 1983.

-
- [42] A. R. L. TEIXEIRA: Chagas Disease in inbred III/J rabbits, *The American Journal of Pathology* **124**, p. 363–365, 1986.
- [43] L. O. ANDRADE & N. W. ANDREWS: The *Trypanosoma cruzi*-host cell interplay: location, invasion, retention, *Nature Reviews Microbiology* **3**, p. 819–823, 2005.
- [44] L. VANHAMME: Trypanosome RNA polymerases and transcription factors: sensible trypanocidal drug targets?, *Current Drug Targets* **9** (11), p. 979–996, 2008.
- [45] K. HANCOCK & S. L. HAJDUK: The mitochondrial tRNAs of *Trypanosoma brucei* are nuclear encoded, *The Journal of Biological Chemistry* **265**, p. 19 208–19 215, 1990.
- [46] O. FLEGONTOVÁ *et. al.*: Sequence similarity between *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA and human genome and its implications for understanding the pathogenesis of Chagas disease, nepublikovano.
- [47] D. J. RIGDEN *et al.*: The protease inhibitor chagasin of *Trypanosoma cruzi* adopts an immunoglobulin-type fold and may have arisen by horizontal gene transfer, *Federation of European Biochemical Societies Letters* **504**, p. 41–44, 2001.
- [48] C. STEGLICH & S. W. SCHAEFFER: The ornithine decarboxylase gene of *Trypanosoma brucei*: Evidence for horizontal gene transfer from a vertebrate source, *Infection, Genetics and Evolution* **6** (3), p. 205–219, 2006.
- [49] J. STEVENS & A. RAMBAUT: Evolutionary rate differences in trypanosomes, *Infection, Genetics and Evolution* **1** (2), p. 143–150, 2001.
- [50] S. AKSOY *et al.*: SLACS retrotransposon from *Trypanosoma brucei gambiense* is similar to mammalian LINEs, *Nucleic Acids Research* **18** (4), p. 785–792, 1990.
- [51] M. A. PHILLIPS, P. COFFINO & C. C. WANG: Cloning and sequencing of the ornithine decarboxylase gene from *Trypanosoma brucei*, *The Journal of Biological Chemistry* **262**, p. 8721–8727, 1987.
- [52] M. SELMAN *et al.*: Acquisition of an animal gene by microsporidian intracellular parasites, *Current Biology* **21** (15), p. R576–R577, 2011.

-
- [53] Stránky WHO (*World Health Organization*) – Schistosomiasis, 2010. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/index.html>
- [54] A. IMASE *et al.*: Horizontal and vertical transfer of mouse endogenous retroviral DNA sequences in schistosomes, *Parasitology* **121**, p. 155–162, 2000.
- [55] D. L. WILLIAMS *et al.*: *Schistosoma mansoni* albumin, a major defense against oxidative damage, was acquired by lateral gene transfer from a mammalian host, *Molecular and Biochemical Parasitology* **150**, p. 359–363, 2006.
- [56] R. DEMARCO *et al.*: Schistosome albumin is of host, not parasite, origin, *International Journal for Parasitology* **37**, p. 1201–1208, 2007.
- [57] K. M. MURPHY, P. TRAVERS & MARK WALPORT: Janeway's Immunobiology, 7th edition, **Garland Science** 2007.
- [58] V. HOŘEJŠÍ & J. BARTUŇKOVÁ: Základy imunologie, 4. vydání, **Triton** 2009.
- [59] T. J. KIND *et al.*: Kuby Immunology, 6th edition, **W.H. Freeman** 2007.
- [60] M. FATIMA, M. HORTA & E. J. RAMALHO-PINTO: Role of human decay-accelerating factor in the evasion of *Schistosoma mansoni* from the complement-mediated killing in vitro, *The Journal of Experimental Medicine* **174** (6), p. 1399–1406, 1991.
- [61] M. PARIZADE *et al.*: Functional and antigenic similarities between a 94-kD protein of *Schistosoma mansoni* (SCIP-1) and human CD59, *The Journal of Experimental Medicine* **179** (5), p. 1625–1636, 1994.
- [62] K. A. JOINER *et al.*: Biochemical characterization of a factor produced by trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* that accelerates the decay of complement C3 convertases, *The Journal of Biological Chemistry* **263**, p. 11327–11335, 1988.
- [63] K. A. NORRIS *et al.*: Characterization of a *Trypanosoma cruzi* C3 binding protein with functional and genetic similarities to the human complement regulatory protein, decay-accelerating factor, *Journal of Immunology* **147** (7), p. 2240–2247, 1991.
- [64] R. T. DAMIAN: Parasite immune evasion and exploitation: reflections and projections, *Parasitology* **115**, p. 169–175, 1997.

-
- [65] Y. IRIE *et al.*: Host-related DNA sequences are localized in the body of schistosome adults, *Parasitology* **107**, p. 519–528, 1993.
- [66] Y. IWAMURA *et al.*: Existence of host-related DNA sequences in the schistosome genome, *Parasitology* **102**, p. 397–403, 1991.
- [67] Y. IWAMURA H. YONEKAWA & Y. IRIE: Detection of host DNA sequences including the H-2 locus of the major histocompatibility complex in schistosomes, *Parasitology* **110**, p. 163–170, 1995.
- [68] A. IMASE *et al.*: Horizontal and vertical transmission of mouse class I MHC sequence in *Schistosoma mansoni*, *Parasitology* **123**, p. 163–168, 2001.
- [69] A. IMASE *et al.*: Existence of host DNA sequences in schistosomes—horizontal and vertical transmission, *Parasitology International* **52**, p. 369–373, 2003.
- [70] S. H. VERMUND, D. J. BRADLEY & E. RUIZ-TIBEN: Survival of *Schistosoma mansoni* in the human host: estimates from a community-based prospective study in Puerto Rico, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **32** (5), p. 1040–1048, 1983.
- [71] J. M. CHIARELLA *et al.*: Absence of linkage between MHC and a gene involved in susceptibility to human schistosomiasis, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **31** (5), p. 665–670, 1998.
- [72] D. P. MCMANUS *et al.*: HLA class II antigens positively and negatively associated with hepatosplenic schistosomiasis in a Chinese population, *International Journal for Parasitology* **31**, p. 674–680, 2001.
- [73] A. OKADA *et al.*: Heterogeneity of class I and class II MHC sequences in *Schistosoma mansoni*, *Parasitology Research* **99** (1), p. 21–27, 2006.
- [74] A. IMASE *et al.*: A comparative study on mouse MHC class I sequences detected in *Schistosoma japonicum* recovered from BALB/c (H-2^d) and C57BL/6 (H-2^b) mice, *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* **35** (1), p. 10–18, 2004.
- [75] M. A. KERR: The human complement system: assembly of the classical pathway C3 convertase, *Biochemical Journal* **189**, p. 173–181, 1980.

-
- [76] J. M. INAL & J. A. SCHIFFERLI: Complement C2 Receptor Inhibitor Trispanning and the β -Chain of C4 Share a Binding Site for Complement C2, *The Journal of Immunology* **168**, p. 5213–5221, 2002.
- [77] J. M. INAL: Schistosoma TOR (trispinning orphan receptor), a novel, antigenic surface receptor of the blood-dwelling, *Schistosoma* parasite, *Biochimica et Biophysica Acta* **1445** (3), p. 283–298, 1999.
- [78] J. M. INAL & R. B. SIM: A Schistosoma protein, Sh-TOR is a novel inhibitor of complement which binds human C2, *Federation of European Biochemical Societies Letters* **470** (2), p. 131–134, 2000.
- [79] P. J. SKELLY: Intravascular schistosomes and complement, *Trends in Parasitology* **20** (2), p. 370–374, 2004.
- [80] J. M. INAL *et al.*: Complement C2 receptor inhibitor trispanning: a novel human complement inhibitory receptor, *Journal of Immunology* **174**, p. 356–366, 2005.
- [81] J. M. INAL: Complement C2 receptor inhibitor trispanning: from man to schistosome, *Springer Seminars in Immunopathology* **27**, p. 320–331, 2005.
- [82] K. KAPP *et al.*: Identification, isolation and characterization of a Fyn-like tyrosine kinase from *Schistosoma mansoni*, *Parasitology* **122**, p. 317–327, 2001.
- [83] M. D. ASHBRUNER *et al.*: *Drosophila*: A laboratory handbook, **Cold Spring Harbor Laboratory Press** 1989.
- [84] M. A. HOUCK *et al.*: Possible Horizontal Transfer of *Drosophila* Genes by the Mite *Proctolaelaps regalis*, *Science* **253** (5024), p. 1125–1129, 1991.
- [85] A. H. STURTEVANT: Notes on North American Drosophilidae with Descriptions of Twenty-three New Species, *Annals of the Entomological Society of America* **9** (4), p. 323–343, 1916.
- [86] A. R. WILSON & R. TOMPKINS: Sexual Interactions Between Two Distantly Related *Drosophila* Species, *D. melanogaster* and *D. willistoni* (Diptera: Drosophilidae), *Journal of Insect Behavior* **10** (6), p. 771–781, 1997.
- [87] C. WATANABE: Description of a new species of the genus *Ascogaster* WESMAEL and notes on synonymy of *Apanteles* species (Hymenoptera, Braconidae), *Insecta Matsumurana* **29** (2), p. 41–44, 1967.

-
- [88] M. YOSHIYAMA *et al.*: Possible Horizontal Transfer of a Transposable Element from Host to Parasitoid, *Molecular Biology and Evolution* **18** (10), p. 1952–1958, 2001.
- [89] T. YASUDA: The Japanese species of the genus *Adoxophyes* MEYRICK (Lepidoptera, Tortricidae), *Transactions of the Lepidopterological Society of Japan* **49** (3), p. 159–173, 1998.
- [90] J. W. JACOBSON, M. M. MEDHORA & D. L. HARTL: Molecular structure of a somatically unstable transposable element in *Drosophila*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **83**, p. 8684–8688, 1986.
- [91] H. M. ROBERTSON: The mariner transposable element is widespread in insects, *Nature* **362**, p. 241–245, 1993.
- [92] H. M. ROBERTSON & E. G. MACLEOD: Five major subfamilies of mariner transposable elements in insects, including the Mediterranean fruit fly, and related arthropods, *Insect Molecular Biology* **2**, p. 125–139, 1993.
- [93] H. M. ROBERTSON & D. J. LAMPE: Distribution of transposable elements in arthropods, *Annual Review of Entomology* **40**, p. 333–357, 1995.
- [94] H. M. ROBERTSON & D. J. LAMPE: Recent horizontal transfer of a mariner transposable element among and between Diptera and Neuroptera, *Molecular Biology and Evolution* **12**, p. 850–862, 1995.
- [95] H. M. ROBERTSON: Tc1-mariner superfamily of transposons in animals, *Journal of Insect Physiology* **41**, p. 99–105, 1995.
- [96] M. J. FRASER: Transposon-mediated mutagenesis of baculoviruses: transposon shuttling and implications for speciation, *Annals of the Entomological Society of America* **79**, p. 773–783, 1986.
- [97] M. R. STRAND & L. L. PECH: Immunological basis for compatibility in parasitoid-host relationships, *Annual Review of Entomology* **40**, p. 31–56, 1995.